

На правах рукописи

КУДРЯВЦЕВА Эльвира Зуферовна

**ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ
С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Макарьянц Наталья Николаевна**

Официальные оппоненты:

Синопальников Александр Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра пульмонологии, заведующий

Белевский Андрей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, кафедра пульмонологии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Защита состоится «1» марта 2022 г. в 14.45 на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является единственным из наиболее распространенных заболеваний, смертность от которой продолжает увеличиваться, занимая 4-е место в структуре смертности населения в мире. В России ХОБЛ занимает лидирующее положение в структуре заболеваний органов дыхания и составляет более 20% всех хронических болезней дыхательной системы, являясь серьезной медицинской и социальной проблемой (ХОБЛ. Клинические рекомендации РРО, 2018).

В течении ХОБЛ часто отмечаются эпизоды клинической нестабильности, которые определяются как обострения. Прогрессирование заболевания в значительной степени связано с обострениями, поэтому целью современной лекарственной терапии ХОБЛ является не только снижение выраженности симптомов болезни, но и предотвращение и уменьшение частоты обострений (GOLD 2017). Основными факторами риска, предрасполагающими к частым обострениям у больных ХОБЛ, по мнению большинства авторов, являются: возраст, тяжесть ХОБЛ, история предыдущих обострений, выраженность воспаления, бактериальная нагрузка, внелегочные проявления заболевания и коморбидность (Айсанов З. Р. и др., 2014). Коморбидные состояния у пациентов с ХОБЛ представляют особую тему для изучения, так как коморбидность – это значимый прогностический фактор, негативно влияющий на течение ХОБЛ, частоту обострений и в итоге, на выживаемость (Коррейя Л. Л. и др., 2013; Gan W. Q. et al., 2004; MacDonald M. et al., 2016; Patel A. R. C. et al., 2012; Schnell K. et al., 2012; Sin D. D. et al., 2005). Наличие у пациента сопутствующих хронических заболеваний (мультиморбидность) является причиной одновременного назначения нескольких лекарственных средств, что может приводить к полипрагматии, которая имеет серьезные последствия как для пациента (развитие побочных реакций и резистентности к терапии), так и для системы здравоохранения (экономические потери) (Сычев Д. А. и др., 2016). Однако, даже при правильно подобранном лечении, пациент ХОБЛ может совершать ошибки в применении средств базисной ингаляционной терапии. Критические ошибки в использовании того или иного устройства могут ухудшить результаты лечения и привести к обострению, а значит и прогрессированию заболевания.

Частота обострений ХОБЛ влияет и на качество жизни пациентов. Распространенность депрессии среди больных ХОБЛ составляет от 12 до 50% (Перцева Т. А. и др., 2013; Bratas O. et al., 2010; Hayashi Y. et al., 2011; Yohannes A. M., 2010). При этом тяжесть депрессивного и тревожного синдромов напрямую связана со снижением толерантности к физической нагрузке и ухудшением качества жизни (Cleland J. A. et al., 2007; Diez J. M. et al., 2010; Seemungal T. et al., 1998).

Известно, что ХОБЛ – гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием множества фенотипов. Фенотип определяет особенности клинических проявлений ХОБЛ как заболевания, объединяющего множество синдромов (Белевский А. С., 2018; Конопкина Л. И., 2016; Овчаренко С. И., 2011). Клинический фенотип ХОБЛ является комбинацией характерных признаков,

которые разделяют пациентов с ХОБЛ в отдельные подгруппы, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть) (Han M. K. et al., 2007). Однако фенотипы ХОБЛ различаются не только клинически, и не только на стадии хронической дыхательной недостаточности, но имеют конституциональные, функциональные, радиологические отличия (Аверьянов А. В., 2008). Выделение отдельных фенотипов ХОБЛ не только позволяет объяснить течение заболевания у отдельных больных, но и помогает в выборе наиболее адекватной для пациентов терапии, что в свою очередь позволяет улучшить качество их жизни и прогноз (Авдеев С. Н., 2010; Chang C. L. et al., 2011). В этой связи особый интерес представляет изучение особенностей обострений ХОБЛ при различных фенотипах заболевания, что до настоящего времени не получило освещения в научных публикациях. Не определены также различия в качестве жизни и субъективной переносимости симптомов болезни у различных групп пациентов. Неизученными остаются и вопросы о том, какой вклад вносят коморбидная патология, количество принимаемых медикаментозных препаратов, ошибки в технике ингаляций в развитие обострения ХОБЛ при каждом конкретном фенотипе заболевания.

Степень разработанности темы. Как уже говорилось выше, одной из целей терапии ХОБЛ является предотвращение и уменьшение частоты обострений, являющихся главным фактором прогрессирования. На сегодняшний день имеются многочисленные публикации по разработке прогностических алгоритмов ХОБЛ, который должен включать простые клинические и диагностические параметры для оценки, стратификации, определения риска развития обострения ХОБЛ, и, в конечном итоге, индивидуализации терапии (Faner R. et al., 2017). При этом фенотипу отводится чрезвычайно важная роль, так как с его помощью открывается возможность классифицировать пациентов по различным терапевтическим и прогностическим подгруппам (Овчаренко С. И., 2011). Однако, несмотря на то, что проведено много исследований по изучению ХОБЛ при различных фенотипах, особенности клинического течения обострений заболевания у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ в современной литературе не описаны. Таким образом, большой практический интерес представляет анализ причин, приводящих к развитию обострения ХОБЛ при каждом конкретном фенотипе заболевания и изучение проявлений обострений ХОБЛ у пациентов с наиболее часто встречающимися фенотипами заболевания (бронхитическим, эмфизематозным, смешанным, астма-ХОБЛ).

Цель исследования – определить показатели развития обострений ХОБЛ у пациентов с различными фенотипами заболевания: бронхитическим, эмфизематозным, смешанным, астма-ХОБЛ.

Задачи исследования

1. Оценить влияние различных факторов на развитие обострений ХОБЛ: инфекции дыхательных путей, наличие коморбидной патологии, неадекватность предшествующей базисной терапии с развитием полипрагмазии и ошибок в использовании индивидуальных ингаляционных устройств.

2. Определить клинико-функциональные и лабораторные показатели, качество жизни и уровень депрессии при развитии обострения ХОБЛ у пациентов с бронхитическим фенотипом заболевания.

3. Изучить особенности клинического течения, показатели лабораторных, функциональных и гемодинамических параметров, качество жизни и уровень депрессии при развитии обострения у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ.

4. Определить характерные клинические, лабораторные, функциональные и психологические параметры обострения ХОБЛ у пациентов с астма-ХОБЛ фенотипом.

5. Изучить особенности клинической картины, функциональных, лабораторных показателей развития обострения ХОБЛ, качество жизни и уровень депрессии у пациентов со смешанным фенотипом заболевания.

6. Провести сравнительную характеристику особенностей развития обострения ХОБЛ при различных фенотипах заболевания.

Научная новизна

Впервые проведен анализ и дана сравнительная характеристика особенностей обострения ХОБЛ при различных фенотипах заболевания.

Установлены факторы, влияющие на частоту и степень выраженности показателей развития обострения ХОБЛ при каждом фенотипе заболевания.

В развитии обострений ХОБЛ при всех фенотипах заболевания показана ведущая роль присоединения респираторной инфекции нижних дыхательных путей.

Впервые определен вклад коморбидной патологии, полипрагмазии, ошибок в использовании индивидуальных ингаляционных устройств в развитие обострений ХОБЛ у пациентов с различными фенотипами заболевания.

Впервые показано различное влияние фенотипа ХОБЛ на качество жизни пациента и уровень депрессии при обострении заболевания.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования взаимосвязи клинико-лабораторных, инструментальных, функциональных показателей, качества жизни и депрессии с частотой и характером обострений ХОБЛ различных фенотипов позволит оптимизировать алгоритмы ведения пациентов на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи. Проведенное исследование будет способствовать развитию персонализированного подхода к ведению больных с обострениями ХОБЛ различных фенотипов.

Методология и методы диссертационного исследования. Диссертационная работа представляет собой исследование, в котором решается задача повышения качества диагностики пациентов ХОБЛ за счет изучения влияния различных факторов на развитие обострений заболевания при следующих фенотипах: бронхитическом, эмфизематозном, смешанном, астма-ХОБЛ. Объектом исследования являлись больные с различными фенотипами ХОБЛ во время обострения заболевания. Предметом исследования послужили клинические, лабораторные, функциональные, компьютерно-томографические показатели указанных пациентов. Всем больным, помимо сбора данных анамнеза и клиниче-

ского осмотра, был проведен 6-минутный шаговый тест, выполнены клинический и биохимический анализ крови, анализ микроскопии мокроты, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), ЭКГ, ЭХО-КГ, определены показатели функции внешнего дыхания с бронходилатационным тестом. У всех пациентов учитывались все сопутствующие заболевания с указанием лекарственной терапии сопутствующей патологии. Производился подсчет количества обострений ХОБЛ за предыдущий год, проанализирована базисная терапия ХОБЛ и терапия сопутствующей патологии с подсчетом общего количества препаратов, с указанием конкретных лекарственных форм, суточной дозы лекарства, оценкой наличия критериев полипрагмазии с использованием индекса рациональности применения лекарственных средств (ЛС) (Medication Appropriateness Index – MAI). Анализировались данные опросников CAT, mMRC. Оценка качества жизни пациентов проведена с помощью респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (the St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ). Для оценки уровня депрессии применялась шкала депрессии Бека. Анализ техники ингаляционной терапии и удовлетворенности пациента средством доставки проведен в соответствии с опросником по изучению ошибок ингаляционных устройств в исследовании CRITICAL. Статистический анализ данных проведен с использованием непараметрических методов при помощи пакета программ Statistica for Windows 10 с представлением в виде средних арифметических значений и среднеквадратичных отклонений или 95% доверительных интервалов. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применен U-критерий Манна – Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ХОБЛ среди факторов риска обострений ХОБЛ при всех фенотипах заболевания преобладают респираторные инфекции (48,57%), коморбидные заболевания (30%) и полипрагмазия (41,43%), отсутствие базисной терапии (11,43%), избыточное назначение ИГКС, ошибки в использовании индивидуальных ингаляционных устройств.

2. Принадлежность пациента к конкретному фенотипу ХОБЛ определяет частоту и особенности обострения заболевания, его клинические, функциональные, лабораторные, гемодинамические проявления.

3. Пациенты разных фенотипов ХОБЛ имеют различия в отношении коморбидного фона, уровня полипрагмазии и частоты нарушений в технике использования ингаляционных устройств: коморбидная патология и полипрагмазия наиболее часто регистрируется при смешанном фенотипе заболевания, ошибки техники ингаляции препаратов базисной терапии играют ключевую роль в развитии обострения у больных с эмфизематозным фенотипом.

4. У каждого фенотипа ХОБЛ во время обострения заболевания наблюдается различная индивидуальная оценка основных психологических показателей: обострения болезни отрицательно сказываются на субъективной переносимости симптомов у пациентов с астма-ХОБЛ фенотипом и не влияют на качество жизни и уровень депрессии у пациентов с бронхитическим фенотипом заболевания.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы. Достоверность полученных результатов работы обеспечивается всесторонним изучением отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования, достаточным объемом проведенного исследования, использованием необходимых методов диагностики, соответствующих поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа. Научные выводы обоснованы и вытекают из поставленных задач. Апробация диссертационной работы проведена на заседании отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и ЭКМЛ, отдела фтизиатрии, клинико-диагностического отдела 17.06.2021. Материалы диссертации доложены на XXVII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва в 2017, на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Санкт-Петербург 2018г и на XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания г. Москва 2019г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Содержание диссертации соответствует шифру специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику. Разработанные практические рекомендации по оптимизации алгоритмов ведения пациентов с ХОБЛ на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи, внедрены в работу городского пульмонологического центра и пульмонологического отделения ГАУЗ «ГКБ№16» г.Казани.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 статей – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе одна статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Личный вклад автора. Материалы диссертации получены лично автором, участвовавшим во всех этапах исследования и обработки результатов. Результаты статистических расчетов полностью соответствуют данным, приведенным в таблицах, иллюстрирующих диссертационное исследование.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 38 таблицами. Библиография содержит 174 источника, в том числе 55 отечественных и 119 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования. Для решения поставленных задач обследовано 140 пациентов ХОБЛ в возрасте $63,53 \pm 9,77$ лет, из них 118 мужчин (84,29%), 22 женщины (15,71%). Все пациенты поступили в клинику по поводу обострения ХОБЛ. За обострение ХОБЛ принимали острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходило за рамки их обычных ежедневных колебаний и требовало изменения режима используемой терапии (GOLD 2013). Определены следующие критерии обострения, наличие трех из которых требовалось для включения

пациента в исследование: 1) усиление одышки, 2) увеличение объема мокроты, 3) появление гнойной мокроты, 4) усиление кашля, 5) увеличение частоты дыхания, поверхностное дыхание (невозможность сделать глубокий вдох), 6) повышение температуры тела. Все обострения заболевания расценены как тяжелые, ввиду явного и/или быстрого ухудшения состояния больного, требующего госпитализации. Пациенты были распределены на две группы с учетом количества обострений болезни за предыдущий год. Первую группу составили 29 пациентов (20,71%), имевших одно обострение ХОБЛ в течение года. Во вторую вошли 111 (79,29%) человек, перенесших два и более обострений ХОБЛ за предыдущий год. На каждого пациента была заполнена разработанная анкета, в которую были внесены помимо возраста следующие показатели: физиологические параметры больного, наличие профессиональной вредности и факта курения, клинические симптомы, данные физикального обследования, общее количество сопутствующих заболеваний, с указанием лекарственной терапии по сопутствующей патологии. Производился подсчет количества обострений ХОБЛ за предыдущий год и количество госпитализаций по этому поводу за год. В анкету внесены данные о базисной терапии ХОБЛ, а также представлены лекарственные средства, которые пациент получал в отделении по поводу обострения ХОБЛ, перечислены возможные причины и различные факторы, предшествующие обострению, приведшие к обострению ХОБЛ.

Затем, на основании общепринятых основных клинико-диагностических критериев, пациентов распределили на четыре группы по следующим фенотипам: бронхитический, эмфизематозный, смешанный, астма-ХОБЛ. Были выбраны пациенты только с выраженными характерными признаками того или иного фенотипа. 24 (17,14%) пациента составили группу бронхитического фенотипа. 30 (21,43%) пациентов вошли в группу эмфизематозного фенотипа. По 43 (30,71%) больных были в группах астма-ХОБЛ и смешанного фенотипов.

Лабораторные исследования. Всем пациентам выполнен клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), протромбина, мочевины, креатинина, холестерина, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ); анализ мокроты с подсчетом количества лейкоцитов. За гнойную мокроту принимали количество лейкоцитов более 10 в поле зрения.

Функциональные методы обследования. Всем пациентам при госпитализации в отделение проведено исследование функции внешнего дыхания с оценкой данных спирометрии исходно и после бронходилатационного теста. Использовали показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), соотношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (индекс Вотчала – Тиффно) (ОФВ₁/ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальные объемы скорости форсированного выдоха на уровне крупных, средних, мелких бронхов (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). При исследовании респираторной функции легких, диагноз ХОБЛ подтверждался, если по данным спирометрии постброн-

ходилатационные значения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$. В качестве бронходилатационного препарата при проведении теста использовался β_2 агонист короткого действия сальбутамол в дозе 400 мкг с измерением бронходилатационного ответа через 15 мин. В качестве диагностического критерия применяли величину отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ = 0,7$ (70%) и значение $ОФВ_1$: 1-я степень: легкая $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного; 2-я степень: средней тяжести $ОФВ_1 79-50\%$ от д.в. ($50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного); 3-я степень: тяжелая $ОФВ_1 49-30\%$ от д.в. ($30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного); 4-я степень: крайне тяжелая $ОФВ_1 < 30\%$ от должного.

Всем пациентам проводилась электрокардиография по типовой методике МЗ РФ, для выявления патологии сердца и трансторакальная эхокардиография сердца с оценкой уровня давления в легочной артерии. Границей нормальных значений считали СДЛА < 30 мм рт. ст.

Рентгенологические методы обследования. Всем пациентам, участвующим в исследовании, была проведена компьютерная томография органов грудной клетки (РКТ ОГК) высокого разрешения, с уточнением наличия бронхоэктазов, бронхиолита, пневмофиброза, эмфиземы легких.

Анализ данных опросников. Для оценки влияния ХОБЛ и возникновения одышки у больного в зависимости уровня физической активности проанализированы данные опросников САТ, mMRC. Оценка качества жизни пациентов была проведена с помощью респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (the St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), состоящего из 76 пунктов, включающего три вида характеристик: симптомы, активность и влияние (на повседневную жизнь), а также общую оценку, с дальнейшим подсчетом баллов по рекомендуемой методике. Для оценки психического состояния госпитализированных больных применялась шкала депрессии Бека, включающая в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Оценка техники ингаляционной терапии и удовлетворенности пациента средством доставки проведена в соответствии с опросником по изучению ошибок ингаляционных устройств в исследовании CRITICAL, включившим в себя 12 универсальных ошибок при использовании ингалятора и три ошибки для определенного типа ингаляционного устройства. Пациент демонстрировал технику использования ингаляционного устройства базисной терапии, и выявленные ошибки были занесены в анкету, с дальнейшим подсчетом общего количества совершенных ошибок, которое фиксировалось в анкете. Анализ объема терапии, получаемой пациентом в отделении при обострении ХОБЛ, терапии сопутствующей патологии, с подсчетом общего количества препаратов, с указанием конкретных лекарственных форм и суточной дозы лекарства и оценкой наличия критериев полипрагмазии, выполнен с использованием опросника Индекса рациональности применения ЛС (Medication Appropriateness Index – MAI), с суммированием всех баллов, полученных при заполнении данного опросника.

Всем пациентам был проведен 6-минутный шаговый тест, с определением пройденного расстояния, сатурации кислорода и выраженности одышки по Боргу до и после проведения теста.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ данных проведен с использованием непараметрических методов при помощи пакета программ Statistica for Windows 10 с представлением в виде средних арифметических значений и среднеквадратичных отклонений или 95%-х доверительных интервалов. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применен U-критерий Манна – Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценена путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена, считая значимой разницу значений при $p < 0,05$ с использованием множественного пошагового регрессионного анализа с включением независимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов с обострениями ХОБЛ. В исследовании участвовало 140 больных ХОБЛ в возрасте $63,53 \pm 9,77$ лет, из них 118 мужчин (84,29%), 22 женщины (15,71%).

77 (55%) пациентов имели III (тяжелой степени) стадию ХОБЛ. У 38 (27,14%) пациентов диагностирована II (средняя степень) стадия заболевания. IV стадия (крайне тяжелая степень) ХОБЛ зафиксирована у 23 (16,43%) больных. 2 (1,43%) больных отнесены к I-й (легкой степени) стадии заболевания. Большая часть пациентов имели длительность заболевания с момента постановки диагноза от 1 до 6 лет (65,7%). 85% больных имели стаж курения или продолжали курить: курильщики – 88 больных (62,6%), экс-курильщики – 31 (22,14%). Индекс пачка лет составил 33,86 (30,82–36,9). 21 больной (15%) не курили. Более чем у трети пациентов выявлено наличие профессиональной вредности – 49 человек (35%). Длительность госпитализации в среднем составила 12,14 (11,55 : 12,72) суток, а длительность обострения ХОБЛ – 34,35 (31,18 : 37,52) дня.

Основная часть больных, 111 пациентов (78,6%), принимавших участие в исследовании, относилась ко второй клинической группе: с ≥ 2 обострениями ХОБЛ в год. 29 человек (20,7%) вошли в первую группу больных с одним обострением заболевания в течение года. Во всех четырех фенотипах ХОБЛ преобладали пациенты, имеющие ≥ 2 обострений в год.

Выявлена тенденция к уменьшению частоты обострений ХОБЛ с увеличением возраста, а также с повышением таких маркеров воспаления, как количество эозинофилов крови (Таблица 1). Частота обострений у пациентов ХОБЛ была ассоциирована со снижением основных функциональных показателей, снижением толерантности к физической нагрузке, снижением качества жизни, депрессией. Не выявлено достоверных различий в группах по количеству ошибок ингаляции, хотя этот показатель был выше в группе больных с ≥ 2 обострениями в год. Показатель mMRC и средний балл САТ достоверно выше в группе больных с частыми обострениями. Выявлено значимое увеличение таких показателей, как среднее количество препаратов для лечения ХОБЛ, среднее количество лекарственных средств по сопутствующей патологии, а также показатель совокупности лекарств у пациентов с частыми (≥ 2 обострений) обострениями ХОБЛ.

Таблица 1 – Основные различия клинико-лабораторных, функциональных показателей, данных опросников в группах пациентов по частоте обострений ХОБЛ

Показатель	1-я группа (1 обострение)	2-я группа (≥ 2 обострений)	p
Возраст, годы	67 (64,16 : 69,84)	62,45 (58,46 : 66,21)	0,01
Наличие профессиональной вредности, n(%)	8 (27,59%)	41 (37,27%)	0,45
Sp O ₂ , %	95,31 (93,71 : 96,9)	94,13 (93,07 : 95,18)	0,04
Лейкоциты крови $\times 10^9$	9,47 (8,26 : 10,68)	9,84 (9,14 : 10,54)	0,61
СРБ, мг/л	6,16 (1,22 : 11,09)	12,65 (5,83 : 16,68)	0,34
Эозинофилы крови, %	1,7 (0,93 : 2,47)	1,04 (0,47 : 1,7)	0,036
ФЖЕЛ, л	2,09 (1,81 : 2,37)	1,90 (1,66 : 2,15)	0,25
ОФВ 1/ФЖЕЛ, %	53,10 (49,21 : 57)	49,51 (46,95 : 52,08)*	0,03
ОФВ 1, л	1,47 (1,25 : 1,7)	1,20 (1,09 : 1,32)*	0,03
ОФВ 1, %	50,31 (43,1 : 57,5)	40,44 (36,72 : 44,15)*	0,02
САТ, баллы	18,86 (17,28 : 20,45)	24,31 (22,95 : 25,67)*	0,000001
mMRC, баллы	2,34 (2,09 : 2,6)	2,72 (2,53 : 2,9)*	0,03
Симптомы(SGRQ), баллы	74,27 (69,03 : 79,51)	81,62 (79,71 : 83,53)*	0,01
Активность(SGRQ), баллы	66,38 (60,52 : 72,24)	77,26 (74,02 : 80,5)*	0,001
Влияние(SGRQ), баллы	36,74 (31,82 : 41,65)	46,58 (44,34 : 48,82)*	0,0002
Итог(SGRQ), баллы	51,95 (47,29 : 56,62)	61,47 (59,15 : 63,79)*	0,02
Итог (ОБ), баллы	8,24 (6,63 : 9,85)	11,2 (10,28 : 12,12)*	0,01
Когнитивные нарушения (ОБ), баллы	3,59 (2,47 : 4,7)	4,67 (4,14 : 5,2)	0,36
Соматические нарушения (ОБ), баллы	4,66 (3,87 : 5,44)	6,53 (5,98 : 7,07)*	0,003
Количество препаратов для лечения ХОБЛ, n	2,10 (1,85 : 2,36)	2,44 (2,33 : 2,55)*	0,029
Количество препаратов по сопутствующей патологии, n	1,66 (0,99 : 2,32)	2,05 (1,84 : 2,44)*	0,04
Совокупность лекарственных средств, n	3,76 (2,99 : 4,52)	4,39 (3,94 : 4,84)*	0,039
Ошибки ингаляции, n	0,76 (0,54 : 0,98)	1,00 (0,77 : 1,23)	0,14
<i>Примечание:</i> * – p < 0,05 – различия статистически достоверны при сравнении подгрупп			

При анализе всех основных причин обострения ХОБЛ, нами были выделены следующие факторы:

- 1) предшествующая обострению инфекция дыхательных путей (ИДП),
- 2) коморбидная патология (количество сопутствующих заболеваний),

- 3) количество принимаемых препаратов, наличие полипрагмазии,
- 4) неадекватная базисная терапия ХОБЛ,
- 5) неправильная техника ингаляции,

Первое место в этом списке занимали инфекции дыхательных путей (ИДП) – 68 (48,57%) случаев (Рисунок 1).

При обострении заболевания у 87 (62,14%) пациентов выделяемая мокрота носила гнойный характер. У данных больных среднее количество эозинофилов крови (%) 0,92 (0,64 : 1,2) vs 1,75 (1,12 : 2,38), $p = 0,03$, ЛДГ крови (Е/л) 217,85 (207,76 : 227,94) vs 238,49 (222,85 : 254,12), $p = 0,03$, было достоверно ниже, чем у остальных пациентов. При этом показатель полипрагмазии был выше 1,47 (1,1 : 1,83) vs 0,72 (0,26 : 1,18), $p = 0,03$ в данной группе больных.

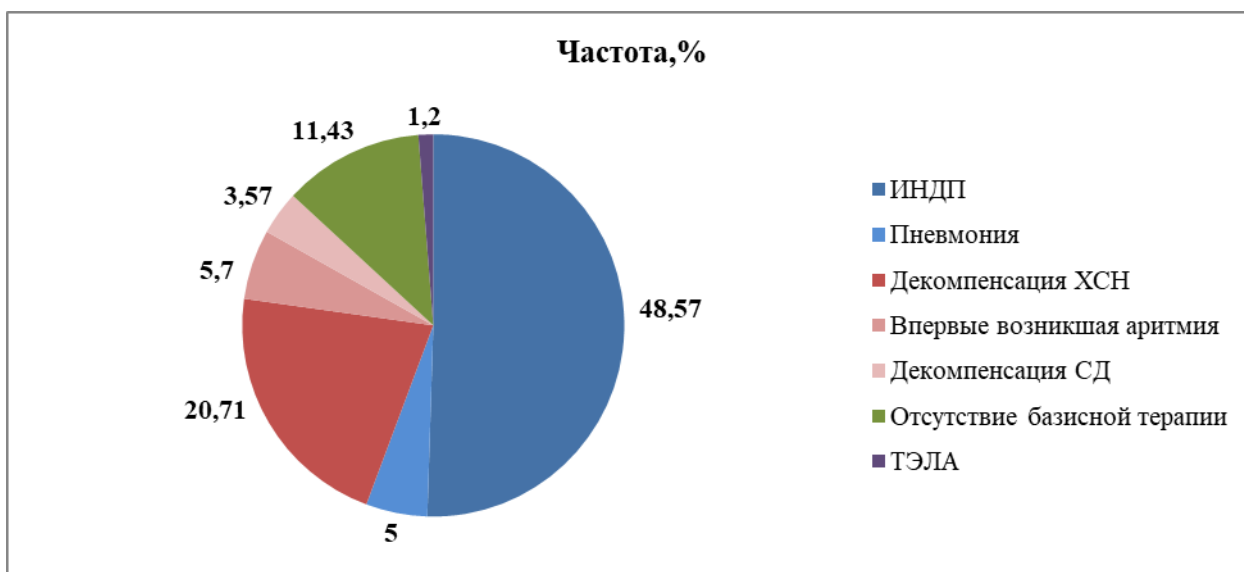


Рисунок 1 – Основные причины обострения ХОБЛ

Не менее важное место среди причин обострения ХОБЛ занимали коморбидные состояния (по совокупности более 30% случаев), что демонстрировало влияние и прогностическую роль сопутствующих заболеваний в обострении ХОБЛ. Среди них: хроническая сердечная недостаточность, в стадии декомпенсации у 29 (20,71%) пациентов, впервые возникшие нарушения сердечного ритма регистрировались у 8 (5,7%) больных; декомпенсация сахарного диабета у 5 (3,57%) пациентов. Общее количество сопутствующих заболеваний у госпитализированных пациентов составило в среднем 3,65 (3,36 : 3,94). Большинство пациентов страдало сердечно-сосудистой патологией: гипертонической болезнью – 108 (77,14%) больных, хронической сердечной недостаточностью – 123 (87,85%) пациента, ишемической болезнью сердца: стенокардией – 47 (33,57%) больных, 60 (42,86%) человек – нарушением ритма и нарушением проводимости – 46 (32,86%) пациентов. Легочная гипертензия была выявлена у 57 (40,71%) пациентов. Заболевания желудочно-кишечного тракта встречались более чем в 30% случаев. В 15% случаев у больных встречалась патология костей и суставов, в основном деформирующий остеоартроз, в том числе спондилоартроз, остеопороз. У 12 (8,57%) пациентов был отягощен онкологический анамнез. У четверти больных были выявлены болезни почек и мочевыводящих

путей: кисты почек, мочекаменная болезнь или мочекислый диатез, сосудистая нефропатия, нефрит.

Анализ терапии сопутствующих заболеваний показал, что пациенты регулярно принимали в среднем 1,51–2,69 препаратов в сутки. Наличие полипрагмазии в период обострения ХОБЛ нами было выявлено у 58 (41,4%) пациентов. Средний балл по шкале полипрагмазии составил 1,26 (0,96 : 1,55). Общее количество препаратов в группе пациентов с наличием полипрагмазии было выше, чем в группе больных с отсутствием полипрагмазии: 5,05 (4,62–5,49) vs 3,77 (3,4–4,13), $p = 0,000034$. Количество сопутствующих заболеваний также было выше в данной группе: 4,07 (3,65–4,49) vs 3,35 (2,97–3,74), $p = 0,02$. Среднее количество препаратов по сопутствующей патологии в группе с полипрагмазией составило 2,69 (2,9–3,09), что также значительно выше, чем у пациентов без полипрагмазии: 1,51 (1,22–1,8), $p = 0,000007$.

Таблица 2 – Различия функциональных показателей по наличию полипрагмазии у пациентов ХОБЛ

Показатель	Отсутствие полипрагмазии (n = 82)	Наличие полипрагмазии (n = 58)	p
Возраст, годы	61,99 (59,71 : 64,27)	65,72 (63,5 : 67,95)*	0,02
Общее количество сопутствующих заболеваний, n	3,35 (2,97 : 3,74)	4,07 (3,65 : 4,87)*	0,02
ФЖЕЛ, л	1,91 (1,75 : 2,08)	1,90 (1,68 : 2,11)	0,41
ОФВ ₁ , л	1,10 (0,99 : 1,20)	1,08 (0,95 : 1,21)	0,32
Прирост ОФВ ₁ , мл	216,71 (182,39 : 251,02)	170 (125,99 : 215,73)*	0,04
Прирост ОФВ ₁ , %	7,39 (6,22 : 8,55)	5,63 (4,29 : 6,97)*	0,04
ФВ (ЭХО-КГ), %	59,76 (58,77 : 60,74)	56,83 (54,83 : 58,83)*	0,01
СДЛА (ЭХО-КГ), мм рт. ст.	29,75 (27,43 : 32,08)	33,22 (30,40 : 36,05)*	0,04
<i>Примечание.</i> * – $p < 0,05$ – различия статистически достоверны при сравнении подгрупп			

Больные с полипрагмазией относились к старшей возрастной группе пациентов, они демонстрировали худшие показатели ФВД и СДЛА и высокие данные по общему и среднему количеству принимаемых препаратов в связи с наличием сопутствующей патологии (Таблица 2).

На третьем месте среди выявленных нами причин, приведших к обострению ХОБЛ, было отсутствие адекватной базисной терапии – 16 (11,43%) случаев. Эту когорту лиц составили пациенты, либо не имеющие должной ингаляционной терапии по дозам, выбору препаратов, либо не имеющие таковую вовсе. В качестве базисной терапии ХОБЛ пациенты использовали комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 агонистов (ДДБА) в 84,29% случаев (118 больных).

При получении данной комбинации в 62 (52,5%) случаях обострению предшествовала респираторная инфекция. У пациентов, не применявших комбинацию ИГКС + ДДБА, респираторные инфекции наблюдались существенно реже и являлись причиной обострения только в 6 (27,3%) случаях. Не получали базисной терапии до поступления в стационар 16 человек, что составило 11,4% от всех обследованных лиц. Было выявлено, что больные ХОБЛ, использующие в качестве базисной терапии комбинацию ИГКС + ДДБА более тяжело переносят обострение заболевания, что проявлялось низкими клинико-функциональными показателями, повышением интенсивности субъективно переносимых симптомов болезни, по сравнению с адекватно лечеными пациентами (Таблица 3).

Таблица 3 – Различия клинико-функциональных показателей в группах пациентов ХОБЛ с использованием и без использования ИГКС терапии

Показатель	+ ИГКС + ДДБА (n = 118)	-ИГКС + ДДБА (n = 22)	P
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	48,51 (46,6–50,41)	55,44 (50,14–60,73)*	0,02
ПОС, %	30,75 (28,44–33,05)	39,5 (31,94–47,06)*	0,02
МОС ₂₅ , %	19,8 (17,72–21,88)	30,14 (21,96–38,32)*	0,02
МОС ₅₀ , %	17,4 (15,65–19,16)	25,36 (18,17–32,55)*	0,04
Стаж ХОБЛ, годы	6,3 (5,46–7,13)	4,36 (2,51–6,21)*	0,02
Общее количество препаратов, n	4,47 (4,15–4,78)	3,41 (2,6–4,21)*	0,01
САТ, баллы	23,07 (22,08–24,06)	21,23 (18,74–23,72)*	0,04
SGRQ влияние, баллы	45,46 (43,36–48,56)	38,06 (30,1–46,02)*	0,03
<i>Примечание.</i> * – p < 0,05 – различия статистически достоверны при сравнении подгрупп			

В ходе исследования было установлено, что 71,4% пациентов допускали всевозможные ошибки, в среднем 1,02, в использовании ингаляционных средств (даже после обучения в стационаре), многие из которых имели решающее значение в неэффективности терапии и возрастании частоты обострения ХОБЛ. Среднее количество ошибок при использовании ингаляционных устройств в терапии ХОБЛ составило 1,02±0,85. В каждом фенотипе независимо от частоты обострений выявлялось преобладание пациентов с наличием ошибок при использовании ингаляционных устройств. Наиболее частые нарушения, выявленные в процессе исследования, были связаны с неправильной подготовкой второй дозы препарата – 65 (46,4%) пациентов, а также с отсутствием определенного наклона головы – 35 (25%) больных (Таблица 4).

Пациенты, имевшие ошибки в использовании ингаляторов, характеризовались достоверно более высокими показателями по результатам опросника госпиталя Святого Георгия: симптомы (81,5±10,4 vs 76,0±13,0; p = 0,02), активность (78,0±16,6 vs 66,7±17,4; p<0,01), влияние (46,5±12,6 vs 38,8±12,2; p <

0,01), итог ($61,3 \pm 13,0$ vs $54,1 \pm 11,9$; $p < 0,01$); а также меньшим пройденным расстоянием в тесте с 6-минутной нагрузкой (м) ($235,5 \pm 84,8$ vs $272,5 \pm 89,0$; $p < 0,05$), в сравнении с респондентами, корректно применявшими устройства. Пациенты с наличием полипрагмазии так же чаще демонстрировали ошибки ингаляции по сравнению с больными без таковой: 79,3% vs 65,9%.

Таблица 4 – Ошибки техники ингаляции пациентов ХОБЛ на момент госпитализации в стационар

<i>Ошибки техники ингаляции</i>	<i>Количество (%)</i>
Не снимает крышку перед ингаляцией	1 (0,7)
Недостаточное усилие вдоха	12 (8,6)
Нет наклона головы так, чтобы подбородок был слегка приподнят вверх	35 (25)
Нет задержки дыхания	4 (2,9)
Не обхватывает плотно губами мундштук	5 (3,6)
Неправильная подготовка второй дозы, время или ингаляции	65 (46,4)
DPI: доза скомпрометирована после подготовки из-за встряхивания или опрокидывания	16 (11,4)
Только DPI: ошибки твиста или скомпрометированная доза после подготовки из-за удержания вниз	3 (2,1)

Таким образом, выявлено, что частота обострений у больных ХОБЛ ассоциирована со снижением функциональных параметров бронхиальной обструкции (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ), снижением толерантности к физической нагрузке, снижением качества жизни, депрессией. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ среди факторов риска обострений заболевания преобладали респираторные инфекции, коморбидные состояния, полипрагмазия, отсутствие адекватной базисной терапии (избыточное назначение ИГКС, ошибки в использовании ингаляционных устройств). Развитию респираторной инфекции у больных ХОБЛ, как правило, предшествовало избыточное назначение кортикостероидов в качестве базисной терапии (84,29% случаев). Данные пациенты более тяжело переносили обострение заболевания, что проявлялось низкими клинико-функциональными показателями, повышением интенсивности субъективно переносимых симптомов болезни. Коморбидная патология наблюдалась у 30% у пациентов ХОБЛ. Интенсификация базисной терапии у данной группы пациентов не приводила к снижению частоты обострений заболевания, но являлась причиной одновременного назначения нескольких лекарственных средств, что приводило к полипрагмазии. Больные с полипрагмазией относились к старшей возрастной группе, демонстрировали более низкие показатели ФВД, высокие цифры СДЛА и высокие данные по общему и среднему количеству принимаемых препаратов в связи с наличием сопутствующей патологии.

Характеристика обострений ХОБЛ у пациентов с различными фенотипами заболевания. Все пациенты, включенные в исследование (140 чело-

век), были разделены на 4 группы по фенотипам заболевания: бронхитический фенотип встречался у 24 (17,14%) пациента, эмфизематозный фенотип – 30 (21,44%) пациентов, астма-ХОБЛ фенотип – 43(30,71%) пациента, смешанный фенотип – 43(30,71%) пациента (Рисунок 2).

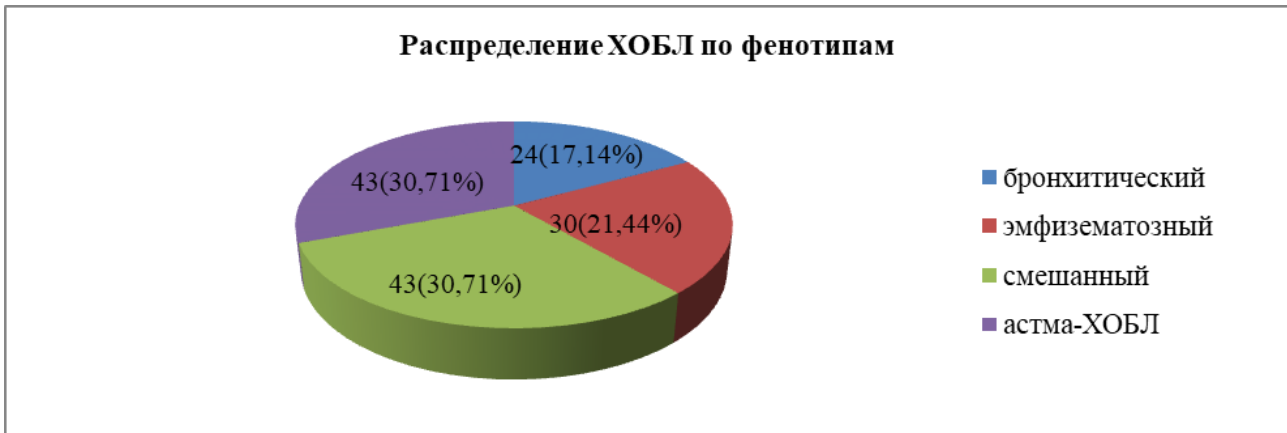


Рисунок 2 – Распределение пациентов по фенотипам ХОБЛ

Бронхитический фенотип ХОБЛ был представлен 24 (17,14%) пациентами. Средний возраст данной группы составил 62,79 года. Данный фенотип составили больные ХОБЛ с большей долей ассоциированным с длительным стажем курения, характеризующимся хроническим кашлем с выделением мокроты, с признаками бронхиолита и отсутствием признаков эмфиземы (по данным компьютерной томографии). Средний стаж болезни был более 6 лет, при этом основная часть больных – более 70% относилась к группе тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, имеющих 2 и более обострений в год. Основной причиной обострения заболевания являлся простудный фактор. Обострения у 87,5% больных сопровождалось усилением кашля с увеличением объема выделяемой мокроты, появлением гнойной мокроты, лейкоцитозом, самыми высокими значениями таких лабораторных показателей воспаления, как СРБ (15,44 (6,3 : 24,58) мг/л), фибриноген (4,16 (3,18 : 5,15) г/л) (Таблица 7).

Средние функциональные показатели ПСВ, ОФВ₁, ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ в этой группе указывали на тяжелую бронхиальную обструкцию: ФЖЕЛ – 57,1 (48,11 : 66,31)%, ОФВ₁ – 42,21 (34,44 : 49,98)%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 53,74 (49,58 : 58,04) % (Таблица 6). Более чем у половины больных бронхитического фенотипа нами была выявлена легочная гипертензия. Количество сопутствующих заболеваний у пациентов данной группы было более 4, что выше, чем в целом по всем пациентам (3,65). При этом общее число принимаемых препаратов составило 4,42 (3,6 : 5,23).

Средний суммарный балл по шкале полипрагмазии составил 1,5 (0,88 : 2,12). Пациенты данного фенотипа реже всех демонстрировали ошибки при пользовании ингаляторов (58,33%), средний балл составил 0,92 (Таблица 5).

Среднее значение САТ составило 22,5 (19,81 : 25,19) балла. При анализе результатов опросника госпиталя Святого Георгия выявлены высокие показатели выраженности симптомов болезни – 74,59 (68,76 : 80,43) и снижения активности

больных –67,69 (59,20 : 76,17), при этом среднее значение влияния болезни было значительно ниже других показателей и составило 39,8 (Таблица 8).

Несмотря на то, что суммарные баллы опросников у пациентов бронхитического фенотипа были высокими, обострения заболевания оказывали наименьшее влияние на качество их жизни.

Таблица 5 – Клинические показатели различных фенотипов ХОБЛ

Показатель	Бронхитический n = 24	Эмфизематозный n = 30	Астма-ХОБЛ n = 43	Смешанный n = 43
Возраст, годы	62,79 (58,17 : 67,42)	66,77* (63,53 : 70,01)	61,39* (58,59 : 64,2)	63,83 (60,71 : 66,96)
Стаж болезни, годы	6,75 (4,41 : 9,09)	5,67 (4,22 : 7,11)	5,42 (4,23 : 6,61)	6,37 (4,8 : 7,94)
ИМТ, кг/м ²	26,38* (23,9 : 28,85)	22,7* (21,34 : 24,06)	27,42* (25,26 : 29,57)	24,86 (23,3 : 26,42)
Проф. вредность, n (%)	7 (29,17)	10 (33,33)	16 (37,21)	16 (37,21)
Курит, n (%)	8 (33,33)	11 (36,67)	15 (34,88)	17 (39,53)
Бросили курить, n (%)	11 (45,83)	19 (63,33)	17 (39,53)	21 (48,84)
Индекс пачка лет	28,13	41,33	28,6	37,09
Увеличение количества мокроты, n (% фенотипа)	15 (62,5)	18 (60)	32 (74,42)	36 (83,72)
Гнойная мокрота, n (% фенотипа)	21* (87,5)	20 (66,67)	27* (62,79)	33 (76,74)
Легочная гипертензия, n (% фенотипа)	13 (54,17%)	16 (53,33%)	10 (23,26%)	19 (44,19%)
Отеки, n (% фенотипа)	7 (29,17%)	2 (8,33%)	6 (13,95%)	9 (37,5%)
Количество сопутствующих заболеваний, n	4,13	3	3,74	3,72
Общее количество принимаемых препаратов, n	4,42 (3,6 : 5,23)	4,23 (3,64 : 4,83)	3,88 (3,38 : 4,38)	4,7 (4,11 : 5,29)
Ошибки техники ингаляции препаратов, n	0,92 (0,52 : 1,31)	1,17 (0,83 : 1,51)	0,98 (0,76 : 1,19)	1,02 (0,74 : 1,3)
Число больных с ошибками ингаляции, n (%)	14 (58,33)	23 (76,67)	34 (79,07)	29 (67,44)
Полиппрагмазия, суммарный балл	1,5 (0,88 : 2,12)	1,43 (0,79 : 2,08)	0,56 (0,19 : 0,92)	1,7 (1,02 : 2,38)
Длительность обострения, сутки	32,96 (23,99 : 41,83)	34,73 (26,68 : 42,78)	35,6 (30,76 : 39,55)	33,6 (27,66 : 39,55)
Длительность госпитализации, сутки	12 (11,04 : 12,96)	11,6 (10,57 : 12,63)	13,02 (11,5 : 14,55)	11,7 (10,89 : 12,5)
Обострение ≥ 2 раз в год, n (%)	17 (70,83)	19* (63,33)	38* (88,37)	37* (86,05)
<i>Примечание. *p < 0,05</i>				

30 человек составили группу больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Данную группу лиц составили самые возрастные пациенты (средний

возраст 66,77(63,53 : 70,01) г) с низким индексом массы тела (22,7(21,34 : 24,06)) и самым высоким индексом курящего человека (41,33 п/лет). Выявлено 100% курящих лиц в группе данного фенотипа, более 36% пациентов продолжали курить. Стаж болезни составил менее 6 лет. Наличие профессиональной вредности (длительный контакт с выхлопными газами, дизельным топливом, строительной пылью, электросваркой, шлифовкой) констатировано у трети пациентов. У пациентов с эмфизематозным фенотипом зарегистрированы редкие обострения ХОБЛ. При поступлении в стационар в связи с обострением ХОБЛ у двух больных наблюдались отеки нижних конечностей, что свидетельствовало и наличии сердечной недостаточности, а легочная гипертензия по данным ЭХО ДКГ была выявлена более чем у половины пациентов (СДЛА составило 31,03 мм рт. ст.) (Таблица 5). Лабораторные воспалительные маркеры (СРБ, фибриноген, лейкоциты крови) в отличие от пациентов с другими фенотипами, не превышали норму, несмотря на то, что доля пациентов с гнойной мокротой составила более 66% (Таблица 7). В данной группе мы наблюдали высокий процент (76,67%) пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями, проявляющимися снижением основных функциональных показателей (ФЖЕЛ - 51,57 (44,28 : 58,85)%, ОФВ₁ – 36,27 (30,51 : 42,08)%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 46,77 (43,21 : 50,32)%) и с самыми редкими обострениями заболевания (63,33%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Функциональные показатели различных фенотипов ХОБЛ

Показатель	Бронхитический n = 24	Эмфизематозный n = 30	Астма-ХОБЛ n = 43	Смешанный n = 43
ФЖЕЛ, л	2,15 (1,71 : 2,58)	1,94 (1,69 : 2,20)	1,76 (1,53 : 1,99)	1,89 (1,68 : 2,10)
ФЖЕЛ, %	57,21 (48,11 : 66,31)	51,57 (44,28 : 58,85)	48,79 (43,01 : 54,57)	49,74 (44,93 : 54,56)
ОФВ ₁ , л	1,48 (1,21 : 1,74)	1,9 (1,12 : 1,46)	1,23 (1,10 : 1,36)	1,07 (0,9 : 1,23)
ОФВ ₁ , %	42,21 (34,44 : 49,98)	36,27 (30,51 : 42,08)	34,47 (30,72 : 38,21)	34,7 (29,91 : 39,48)
Прирост ОФВ ₁ , % от исходного	17,67 (10,34 : 25,0)	22,24 (13,74 : 30,74)	26,05* (17,79 : 34,3)	17,73* (13,05 : 22,4)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должного	53,74* (49,58 : 58,04)	46,77* (43,21 : 50,32)	50,65 (47,8 : 53,5)	48,21 (44,16 : 52,25)
ПСВ, % от должного	38,83* (32,67 : 45)	31,57 (26,56 : 36,57)	30,44* (26,61 : 34,27)	30,44* (26,61 : 34,27)
СДЛА (по данным ЭХО-КГ), мм рт. ст.	33,21 (28,24 : 38,18)	31,03 (26,59 : 35,47)	28,42 (25,65 : 31,19)	32,95 (29,66 : 36,25)
Фракция выброса (по данным ЭХО-КГ), %	57,83 (54,49 : 61,17)	58,77 (56,95 : 60,58)	59,89 (58,78 : 60,99)	57,44 (55,12 : 59,77)
Легочная гипертензия (наличие)	0,5 (0,28 : 0,72)	0,47 (0,28 : 0,66)	0,33 (0,18 : 0,47)	0,53 (0,38 : 0,69)
<i>Примечание. *p < 0,05</i>				

Количество коморбидных заболеваний у больных с эмфизематозным типом было ниже, чем у пациентов других фенотипов (3), а показатель полипрагмазии, а напротив несколько выше средних значений (1,43 vs 1,26). Большое количество больных имело ошибки техники ингаляции (76,67%) и среднее количество совершаемых ошибок (1,17(0,83 : 1,51) n), по отношению к другим фенотипам. Суммарные баллы опросников у пациентов эмфизематозного фенотипа были высокими. Среднее значение САТ составило 22,03 (20,09 : 23,98) балла. По опроснику госпиталя Святого Георгия также выявлены высокие показатели выраженности симптомов болезни – 78,04(73,74 : 82,34) и снижения активности больных – 78,32 (71,88 : 84,76). Среднее значение влияния болезни составило 43,36 (39,46 : 47,26) балла (Таблица 8). Также у пациентов эмфизематозного фенотипа были выявлены симптомы депрессии легкой степени выраженности, с превалированием ее соматических проявлений.

Таблица 7 – Лабораторные показатели различных фенотипов ХОБЛ

Показатель	Бронхитический n = 24	Эмфизематозный n = 30	Астма-ХОБЛ n = 43	Смешанный n = 43
Лейкоциты крови $\times 10^9$	10,33* (9,1 : 11,6)	8,9* (7,9 : 9,9)	9,71 (8,83 : 10,59)	9,89 (8,98 : 10,8)
СРБ, мг/л	15,44 (6,3 : 24,58)	4,04 (0,003 : 8,08)	9,41 (5,17 : 13,66)	14,44 (5,12 : 23,76)
Фибриноген, г/л	4,16 (3,18 : 5,15)	3,70 (3,10 : 4,18)	3,61 (2,95 : 4,00)	3,75 (2,80 : 4,40)
ЛДГ, Е/л	207,17* (186,83 : 227,50)	235,80* (216,12 : 255,48)	239,21* (225,01 : 253,4)	208,65* (193,1 : 224,21)
Эозинофилы крови, %	0,96 (0,47 : 1,45)	1,01 (0,41 : 1,61)	1,07 (0,58 : 1,57)	1,43 (0,86 : 1,99)
<i>Примечание. *p < 0,05</i>				

Общее количество пациентов, составивших фенотип астма-ХОБЛ в нашем исследовании, было 43 человека. Данный фенотип был представлен пациентами, зачастую с атопией, отмечаемой с детства, клиническими симптомами астмы и ХОБЛ, с фиксированной обструкцией и положительным тестом с бронходилататором по данным ФВД. Это самая «молодая» группа пациентов, средний возраст больных – 61 год с небольшим стажем болезни (менее 5,5 лет), в сравнении с пациентами других фенотипов. При данном фенотипе нами было отмечено раннее прогрессирование ХОБЛ и частые обострения заболевания (88% больных имели более 2 обострений ХОБЛ в год). При этом более трети пациентов указывали на наличие профессиональной вредности, 74% пациентов курили, из них 34% больных продолжали курить (Таблица 5). Индекс пачка/лет составил 28,6. Следует отметить, что наиболее высокий индекс массы тела был выявлен нами у больных данного фенотипа (27,42 (25,26 : 29,57)). Обострения заболевания сопровождались более высоким уровнем ЛДГ крови (239,21 (225,01 : 253,4) Е/л). При отсутствии мышечной дистрофии, как при эмфизематозном фенотипе, и высоким средним показателем mMRC (2,65 (2,45 : 2,85)) у данной категории больных этот факт можно объяснить интенсивным процессом гликолиза в условиях выраженной дыхательной недостаточности (Таблица 7). У больных с фенотипом астма-

ХОБЛ реже наблюдалось развитие легочной гипертензии, среднее давление в легочной артерии по данным ЭХО-КГ составило 28,42 (25,65 : 31,19) мм рт. ст. Больные демонстрировали относительно низкие показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ – 48,79 (43,01 : 54,57)%, ОФВ₁ – 34,47 (30,72 : 38,21)%) и самый высокий показатель бронходилатационного теста (прирост ОФВ₁ к исходному – 26,05 (17,79 : 34,3)%) (Таблица 6). Наименьший балл полипрагмазии (0,56 (0,19 : 0,92)) был зафиксирован у пациентов фенотипа астма-ХОБЛ. Почти 80% больных имели ошибки использования ингаляционных препаратов, демонстрируя в среднем по 0,98 (0,76 : 1,19). Несмотря на то, что больные с фенотипом астма-ХОБЛ имели меньшее количество сопутствующей патологии и, соответственно принимали меньшее количество лекарственных препаратов (3,88 (3,38 : 4,38)), качество их жизни было значительно ниже, чем у пациентов других фенотипов. Симптомы депрессии выявлялись в легкой степени и преимущественно за счет соматических проявлений (Таблица 8).

Таблица 8 – Данные опросников различных фенотипов ХОБЛ

Показатель	Бронхитический n = 24	Эмфизематозный n = 30	Астма-ХОБЛ n = 43	Смешанный n = 43
mMRC, баллы	2,38 (2,05 : 2,7)	2,60 (2,35 : 2,85)	2,65 (2,45 : 2,85)	2,67 (2,44 : 2,9)
CAT, баллы	22,5 (19,81 : 25,19)	22,03 (20,09 : 23,98)	22,81 (21,35 : 24,28)	22,42 (21,59 : 25,24)
SGRQ симптомы, баллы	74,59* (68,76 : 80,43)	78,04 (73,74 : 82,34)	81,70* (78,5 : 84,9)	82,50* (79,46 : 85,54)
SGRQ активность, баллы	67,69 (59,20 : 76,17)	78,32 (71,88 : 84,76)	75,70 (70,91 : 80,50)	75,26 (69,89 : 80,63)
SGRQ влияние, баллы	39,80 (33,55 : 46,06)	43,36 (39,46 : 47,26)	46,16 (42,67 : 49,65)	45,59 (41,12 : 50,08)
SGRQ итог, баллы	54,07* (47,94 : 60,2)	59,53 (55,59 : 63,47)	61,06* (57,63 : 64,49)	60,19 (55,55 : 64,83)
Шкала депрессии Бека, когнитивные нарушения, баллы	4,67 (3,22 : 6,11)	4,60 (3,58 : 5,62)	4,23 (3,48 : 4,99)	4,35 (3,41 : 5,28)
Шкала депрессии Бека, соматические нарушения, баллы	5,92 (4,39 : 7,45)	6,03 (5,02 : 7,05)	6,05 (5,3 : 6,79)	6,33 (5,42 : 7,23)
Шкала депрессии Бека, итог, баллы	10,58 (7,95 : 13,22)	10,63 (8,92 : 12,35)	10,28 (8,94 : 11,61)	10,67 (9,13 : 12,21)
<i>Примечание. *p < 0,05</i>				

Смешанный фенотип ХОБЛ составили 43 пациента в возрасте 63,83 (60,71 : 66,96) года. По итогам исследования, в группу смешанного фенотипа вошли больные, имеющие одновременно признаки и бронхитического и эмфизематозного фенотипа: наличие хронического бронхита с продуктивным кашлем, с признаками не доминирующих эмфизематозных изменений легких на РКТ. В данном фенотипе нами было зафиксировано 86% пациентов с высоким риском обострений, со средней длительностью обострения более 33 суток. Более трети пациентов (37%) указывали на наличие профессиональной вредно-

сти (контакт со строительной и металлической пылью, электросваркой, шлифовкой, промышленными аэрозолями). 88% лиц, принадлежащих к данному фенотипу, имели высокий стаж курения 37,09 пачка/лет, продолжали курить более 39% больных. У 83,72% пациентов обострение сопровождалось увеличением количества мокроты, и у 76,74% больных мокрота была гнойной. Для пациентов смешанного фенотипа было характерно повышение такого маркера воспаления как СРБ (14,44 (5,12 : 23,76) мг/л) и крайне низкие показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ – 34,7 (29,91 : 39,48)%, ПСВ – 30,44 (26,61 : 34,27)%) (Таблицы 6, 7). При поступлении в стационар, легочная гипертензия была выявлена в 44% случаев, более чем у 20% наблюдались признаки декомпенсации ХСН. Кроме того, данная группа пациентов принимала наибольшее количество лекарственных препаратов (4,7 (4,11 : 5,29) n) и имела самый высокий балл по шкале полипрагмазии (1,7 (1,02 : 2,38)) (Таблица 5). Две трети пациентов данного фенотипа демонстрировали ошибки в использовании ингаляторов. Пациенты смешанного фенотипа отличались так же низкими показателями качества жизни по данным опросников: наивысший показатель mMRC (среднее значение 2,67), выраженность симптомов по опроснику госпиталя Святого Георгия (82,5) (Таблица 8).

Выводы

1. Среди факторов риска развития обострения ХОБЛ при всех фенотипах заболевания респираторная инфекция нижних дыхательных путей составляет 53,5% случаев, включая развитие пневмонии (5%). Декомпенсация коморбидных заболеваний является причиной развития обострения ХОБЛ у 30% пациентов, в том числе декомпенсация хронической сердечной недостаточности – 20%, впервые возникшее нарушение сердечного ритма – 5,7%, сахарный диабет в стадии декомпенсации – 3,5%.

2. Неадекватная предшествующая терапия, независимо от фенотипа ХОБЛ, приводит к развитию обострения заболевания в 26,4% случаев и заключается, прежде всего, в избыточном назначении ИГКС – в 15% случаев и в полном отсутствии базисной терапии – у 11,4% больных. 71% пациентов ХОБЛ допускают критические ошибки в использовании индивидуальных ингаляционных устройств. Наиболее часто (в 79,3% случаев) ошибки техники ингаляции демонстрируют пациенты с полипрагмазией, которая развивается у 41,4% больных.

3. У пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ в 87,5% случаев обострения заболевания характеризуются ярко выраженным интоксикационным синдромом с появлением гнойной мокроты и высокими значениями лабораторных показателей активности воспаления (СРБ – 15,44 (6,3 : 24,58) мг/л, фибриноген – 4,16 (\pm 1,37) г/л, лейкоциты крови – 10,33 (9,1 : 11,6) $\times 10^9$). При этом, функциональные показатели снижены умеренно (ОФВ₁ – 42,21 (34,44 : 49,98)%, ОФВ₁/ФЖЕЛ (53,74 (49,58 : 58,04)%), а обострения ХОБЛ у больных этого фенотипа оказывают наименьшее влияние на качество их жизни.

4. Эмфизематозный фенотип ХОБЛ характеризуется редкими обострениями заболеваниями, но проявляется тяжелыми вентиляционными (ОФВ₁ – 36,27 (30,51 : 42,08)%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 46,77 (43,21 : 50,32)%) и гемодинамическими

(СДЛА – 31,03 (26,59 : 35,47) мм рт. ст.) нарушениями, отсутствием лабораторных маркеров активности воспаления и незначительными нарушениями качества жизни. У 76,67% больных развитию обострения заболевания способствуют ошибки в технике ингаляций средств базисной терапии.

5. Фенотип астма-ХОБЛ характеризуется наиболее частыми обострениями ХОБЛ (у 88% пациентов), которые сопровождаются выраженными клиническими (mMRC 2,65 (2,45 : 2,85)) и вентиляционными нарушениями (ОФВ₁ – 34,47 (30,72 : 38,21)%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 50,65 (47,8 : 53,5)%) и низким качеством жизни (САТ – 22,81 (21,35 : 24,28), SGRQ итог – 61,06 (57,63 : 64,49) балл). При этом отклонение от нормы гемодинамических параметров наблюдается редко – в 17,54% случаев и выражено незначительно (СДЛА – 28,42 (25,65 : 31,19) мм рт. ст.).

6. Обострения ХОБЛ у пациентов со смешанным фенотипом заболевания в 86% случаев протекают длительно (33,6 (27,66 : 39,59) дней) и тяжело, что проявляется крайне выраженными клиническими (mMRC 2,67 (2,44 : 2,9) балла), вентиляционными (ОФВ₁ – 34,7 (29,91 : 39,48)%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 48,21 (44,16 : 52,25)%) и гемодинамическими нарушениями (СДЛА – 32,95 (29,66 : 36,25) мм рт. ст.) и повышением лабораторных маркеров воспаления (СРБ – 14,44 (5,12 : 23,76) мг/л). Обострения заболевания оказывают наихудшее влияние на качество жизни и уровень депрессии данных пациентов (САТ – 22,42 (21,59 : 25,24) балла, SGRQ итог – 60,19 (55,55 : 64,83) баллов, шкала Бека, итог – 10,67 (9,13 : 12,21) баллов).

7. Наиболее часто, с длительным течением, крайне тяжелыми клиническими и вентиляционными отклонениями от нормы и низким качеством жизни характеризуется обострение ХОБЛ у пациентов смешанного и астма-ХОБЛ фенотипов. При этом в последнем фенотипе гемодинамические нарушения регистрируются редко (в 17,3% случаев). Развитие обострения при бронхитическом фенотипе ХОБЛ, в большинстве случаев, ассоциировано с респираторной инфекцией и характеризуется выраженным проявлением интоксикационного синдрома, тогда как функциональные нарушения и качество жизни пациентов страдают незначительно. Наиболее редкие обострения наблюдаются при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ, которые проявляются тяжелыми гемодинамическими и функциональными нарушениями.

Практические рекомендации

1. В комплекс мер по ранней диагностике ХОБЛ для стратификации рисков обострения заболевания рекомендовано определить принадлежность пациента к определенному фенотипу, для чего необходимо включить помимо рутинной спирометрии, выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки.

2. Учитывая роль респираторной инфекции в риске развития обострения ХОБЛ необходимо усилить меры по ее профилактике за счет проведения комплексной вакцинации.

3. Не следует начинать базисную терапию ХОБЛ с назначения ИГКС, кроме пациентов с установленным астма – ХОБЛ фенотипом. Избегать назначения ИГКС пациентам, имеющих < 2 обострений в год, кроме тех, у кого абсолютное количество эозинофилов крови > 300 кл/мкл. При назначении ИГКС больным ХОБЛ следует учитывать пользу и риск возникновения побочных

действий, особенно у больных с повышенными факторами риска осложнений, связанных с ИГКС.

3. При обострении ХОБЛ у больных с коморбидным фоном необходимо сначала добиться компенсации сопутствующей патологии, а затем применить рациональную терапию для купирования обострения основного заболевания во избежание развития полипрагмазии.

4. Перед назначением лекарственной терапии обострения ХОБЛ необходимо использовать стандартный опросник Индекса рациональности применения лекарственных средств.

5. В процессе лечения и наблюдения больных ХОБЛ, особенно с эмфизематозным фенотипом заболевания, необходимо контролировать правильность техники ингаляции при использовании и смене индивидуального ингаляционного устройства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кудрявцева, Э. З. Особенности обострений у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / Э.З. Кудрявцева, Н. Н. Макарьянц, Л. Ю. Никитина // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – № 2. – С. 36–48.

2. Кудрявцева, Э.З. Выявление предикторов обострения ХОБЛ у госпитализированных пациентов» / Э. З. Кудрявцева, Л. Ю. Никитина, С. К. Соодаева, Ю. А. Петровская // Сборник трудов ХХІХ конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2019.

3. Хамитов, Р. Ф. ХОБЛ: оценка факторов риска летальных исходов госпитализированных пациентов» / Р. Ф. Хамитов, А. Р. Зинатуллина, Э. З. Кудрявцева // Сборник трудов ХХІХ конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2019.

4. Визель, И.Ю. Клиническое, инструментальное и фармакологическое сопоставление больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики / И. Ю. Визель, И. Н. Салахова, А. Р. Вафина, А. А. Визель, Н. М. Рахматуллина, Э. З. Кудрявцева, Г. Р. Шакирова. – DOI 10.18093/0869-0189-2019-29-4-448-455 // Пульмонология. – 2019. – № 29 (4). – С. 448–455.

5. Салахова, И.Н. Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с изменениями классификации глобальной инициативы GOLD / И. Н. Салахова, А. Р. Вафина, И. Ю. Визель, А. А. Визель, В. И. Ильинский, Г. Р. Шакирова, Э. З. Кудрявцева // Фарматека. – 2018. – № 8 (361). – Ч. 66–71.

6. Визель, А.А. Больные хронической обструктивной болезнью легких: анализ реальной клинической практики / А. А. Визель, И. И. Салахова, И. Ю. Визель, А. Р. Вафина, Г. Р. Шакирова, Э. З. Кудрявцева // Consilium Medicum. – 2018. – № 03. – С. 35–39.

7. Визель, А.А. Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью лёгких, находившихся в пульмонологических отделениях города Казани / А. А. Визель, И. Н. Салахова, А. Р. Вафина, И. Ю. Визель,

В. И. Ильинский, Э. З. Кудрявцева, В. А. Сергеев // *Consilium Medicum*. – 2017. – № 19 (11.1. Болезни органов дыхания). – С. 21–24.

8. Хамитов, Р.Ф. ХОБЛ: клинические рекомендации и реальная врачебная практика / Р. Ф. Хамитов, Э. З. Кудрявцева, Л. Ю. Пальмова, К. Р. Сулбаева // Сборник статей 21-й научно-практической конференции, посвященной памяти академика Н. Н. Бурденко. – Пенза, 2016.

9. Хамитов, Р. Ф. Летальные исходы госпитализированных пациентов с ХОБЛ: анализ лечебных подходов / Р. Ф. Хамитов, Л.А. Доронина, Е.В. Демьянова, Э. З. Кудрявцева, В.В. Горева // Сборник трудов XVI Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2016.

10. Хамитов, Р. Ф. Клинический портрет современного пациента с ХОБЛ / Р. Ф. Хамитов, Э. З. Кудрявцева, Х. Х. Хусаинов // Сборник трудов XIX Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2009.

11. Визель, А.А. Оценка ведения больных хронической обструктивной болезнью лёгких, направленных на госпитализацию в пульмонологические отделения Казани / А. А. Визель, И. Н. Салахова, И. Ю. Визель, А. Р. Вафина, В. И. Ильинский, Э. З. Кудрявцева, В. А. Сергеев // *Медицинский совет*. – 2017. – № 18. – С. 21–25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ДДБА – длительно действующие β 2-агонисты

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИДП – инфекции дыхательных путей

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛС – лекарственные средства

МОС₂₅ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ

МОС₅₀ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ

МОС₇₅ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % ФЖЕЛ

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПОС – пиковая объемная скорость

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РКТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

СРБ – С-реактивный белок

СДЛА – систолическое давление легочной артерии

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО - КГ – эхокардиография

СОРД – хроническая обструктивная болезнь легких

CAT – chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Assessment Test, шкала оценки ХОБЛ

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (ХОБЛ)

MAI – Medication Appropriateness Index

mMRC – modified Medical Research Council Dyspnea Scale, шкала выраженности одышки

SGRQ – респираторный опросник качества жизни госпиталя Святого Георгия (the St. George's Respiratory Questionnaire)

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом, %